



М. М. Потяженко, А. В. Невойт, О. Е. Китура

Учебно-научный институт последипломного образования  
ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»,  
Полтава

## Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты — дополнительный аргумент в пользу расширения клинического применения

Аргументирована необходимость использования тактики «гепатопротекции сопровождения». Приведены данные о новых плейотропных эффектах урсодезоксихолевой кислоты. Освещены возможности ее использования как универсального гепатопротектора.

**Ключевые слова:** плейотропный эффект, урсодезоксихолевая кислота, гепатопротектор, лечение.

На сегодняшний день проблемами мирового масштаба являются пандемия неинфекционных заболеваний, ожирение, старение наций, полиморбидность. Для врачей-интернистов основным средством борьбы с ними остаются фармакологические препараты. Принципы современной терапии большинства нозологий предусматривают назначение комбинаций лекарственных средств. Полиморбидность значительно увеличивает перечень препаратов, необходимых для одновременного приема пациентом. Большинство больных имеют пожилой возраст и, как следствие, инволютивные изменения системы детоксикации организма. Ситуацию усугубляет эскалация «фонового» экзотоксического воздействия на печень вследствие всеобщего ухудшения экологических условий (загрязнение окружающей среды, снижение качества продуктов питания), ряда социальных проблем (увеличение алкоголизации общества/алкоголизм, наркомания). Среди фармпрепаратов не существует абсолютно безопасных, не имеющих побочных действий. Перечисленное выше обуславливает актуальность лекарственно индуцированных и токсических поражений печени. При назначении лечения врачу-интернисту становится затруднительным следовать незыблемому врачебному принципу «не навреди». Как один из вари-

антов адекватного подхода можно рассматривать тактику назначения «гепатопротекции сопровождения» (добавление гепатопротектора в фармакокомплекс может способствовать предупреждению последствий негативной ксенобиотической лекарственной нагрузки на гепатоциты и повышению эффективности лечения в целом). Один из наиболее подходящих для этой цели фармакологических агентов — урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая является препаратом с наибольшей доказательной базой клинической эффективности, значительно превышающей таковую гепатопротекторов других групп.

Приоритетность УДХК использования в качестве препарата «гепатопротекции сопровождения» обусловлена не только доказанной высокой клинической эффективностью применения. На долю УДХК как желчной кислоты в норме приходится 1–5 % пула желчных кислот в организме человека. Она по своим свойствам является эндогенным цито- и гепатопротектором. Назначая пациенту полученную синтетическим путем УДХК, врач обуславливает поступление в его организм физиологической гепатопротекторной биологической субстанции, а не принципиально чужеродного вещества. Тем самым реализуется принцип коррекции путем, предусмотренным самой природой человеческого организма. Этим объясняется высокий профиль безопасности препарата и относительно низкая ча-

стота побочных эффектов при его применении [1, 2, 11].

За 60 лет клинического использования показания к назначению УДХК расширились от средства химической литотрипсии до классического гепатопротектора — золотого стандарта лечения холестатических заболеваний печени, единственного, имеющего наибольшую доказательную базу (уровень доказательств А-В) [1]. Ни один из предлагаемых для лечения данной патологии гепатопротекторов других групп не может стать альтернативой применению УДХК [26].

Потенциал клинического назначения препаратов УДХК представлен на рисунке. Такая уни-

версальность применения является следствием изучения в течение последнего десятилетия УДХК как эндогенного гепатопротектора — физиологической субстанции, непосредственно принимающей участие в регуляции и протекании метаболических процессов в организме человека [2]. Позитивный опыт применения УДХК в клинической гастроэнтерологии в сочетании с углублением знаний относительно механизмов ее действия — одно из важных достижений современной гепатологии. Это обусловило пересмотр подходов к клиническому применению препаратов на основе УДХК и значительное расширение показаний к их назначению. Препара-

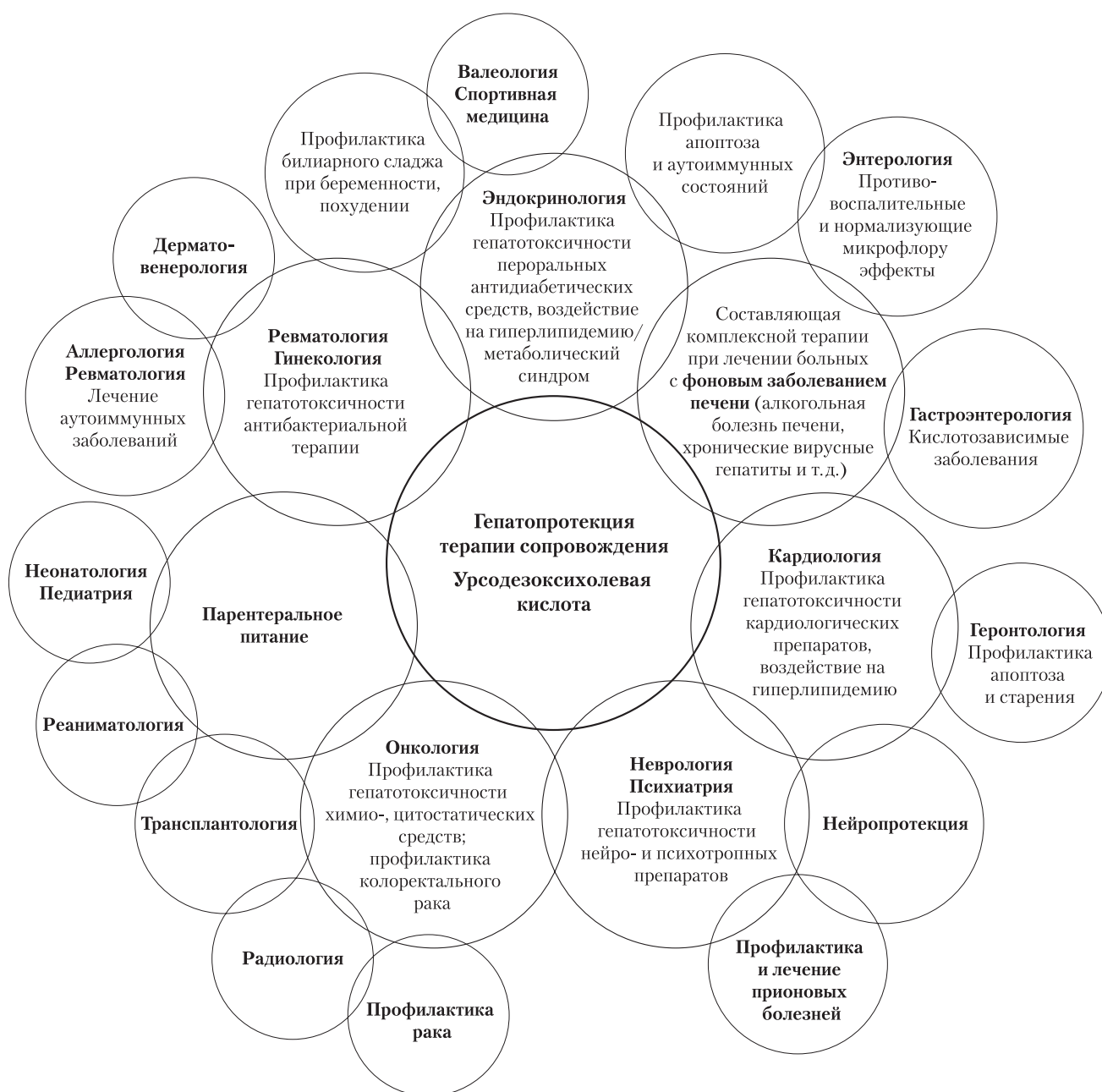


Рисунок. Отрасти клинического применения урсодезоксихолевой кислоты в качестве гепатопротектора терапии сопровождения

ты УДХК стали базовыми в лечении хронических диффузных заболеваний печени:

- вирусные гепатиты (острые/хронические; холестатические формы), особенно при наличии отягощающих факторов;
- алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит;
- первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит;
- аутоиммунные перекрестные синдромы (overlap syndromes);
- ряд генетически детерминированных заболеваний (муковисцидоз, болезнь Байлера, синдром Алажила, синдромы «исчезающих желчных протоков»), а также внутрипеченочный холестаз разного генеза (холестаз, обусловленный полным парентеральным питанием и лекарственными поражениями печени, СПИД-ассоциированная холангиопатия, доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных).

Клиническая эффективность, физиологичность действия и высокий профиль безопасности препаратов УДХК, в том числе у беременных и новорожденных, обосновывают целесообразность применения данной субстанции в неонатологии и педиатрии [5, 9, 10, 21, 22]. В ряде исследований подтверждена эффективность применения УДХК в комплексной терапии кислото-зависимых заболеваний желудка, в том числе относительно эрадикации *Helicobacter pylori*. По данным гистологических исследований и морфометрического анализа, УДХК оказывает положительное цитопротективное влияние на слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта, способствуя восстановлению ее структуры, увеличивает экспрессию антиоксидантов, которые предотвращают токсическое воздействие агрессивных желчных кислот [2, 17]. Увеличивается количество данных относительно противовоспалительного действия УДХК при хронических воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [2, 7, 13]. УДХК оказывает прямое антисекреторное влияние на эпителий толстой кишки как в клеточных моделях, так и в естественных условиях. На основании полученных данных исследователи считают возможным предложить использование УДХК в качестве нового подхода к лечению кишечных заболеваний, связанных с диареей [12].

Наибольшую клиническую значимость препараты УДХК приобрели в лечении и профилактике токсических поражений печени, в частности лекарственных. Включение УДХК в качестве ге-

патопротекции сопровождения фармакотерапии основного заболевания может способствовать предупреждению последствий негативной ксенобиотической лекарственной нагрузки на гепатоциты и повышению эффективности лечения в целом. Именно это делает УДХК гепатопротектором выбора при назначении антибиотикотерапии и позволяет применять препарат в пульмонологии и фтизиатрии. Дополнительным аргументом для использования в кардиологии является свойство УДХК способствовать снижению гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, потенцируя эффекты статинотерапии на фоне уменьшения гепатотоксичности кардиологических препаратов [2]. В онкологии и трансплантологии применение УДХК обусловлено наличием противоопухолевых свойств (препарат индуцирует путем активации каспаз выработку ферментов, классически связанных с обеспечением апоптоза раковых клеток [25]). Данный факт свидетельствует о важности сохранения адекватного функционирования печеночной ткани для здоровья человека в целом и для профилактики онкопатологии в частности. Важное значение лекарственно-индуцированные поражения печени имеют для пациентов ревматологического профиля. Применение ими УДХК может способствовать не только улучшению биохимических показателей работы печени, но и снижению уровня провоспалительных цитокинов [3].

Большинство заболевания суставов обусловлены метаболическими нарушениями вследствие избыточного и несбалансированного питания и частым присоединением иммунного и аутоиммунного компонентов воспаления. Установлено положительное влияние УДХК на структурное состояние хрящевой ткани и ингибирующее действие на степень болевых ощущений при остеоартрозе [14]. Обнаружена способность УДХК стимулировать дифференцировку и минерализацию остеобластов, нейтрализуя подавление остеогенеза литохолевой желчной кислотой и билирубином у пациентов с хроническим холестазом. Данный факт позволяет рекомендовать препарат для профилактики остеопороза [8]. Важным для ревматологии является свойство УДХК корректировать иммунный статус, снижать аутоиммунный потенциал [16]. Сообщается о роли УДХК в профилактике такого «классического» аутоиммунного состояния, как реакция «трансплантат против хозяина» [19]. Эти свойства УДХК должны привлечь внимание аллергологов и нуждаются в дальнейшем изучении.

Профилактика гепатотоксичности пероральных антидиабетических средств, воздействие на гипер-

липидемию — метаболический синдром, устранение билиарного сладжа при похудении, коррекция иммунных механизмов — аргументы в пользу целесообразности включения УДХК в фармакологический арсенал эндокринологов [2, 23].

Таким образом, применение препаратов на основе УДХК в качестве гепатопротектора терапии сопровождения выходит за рамки гастроэнтерологии. Можно уже утверждать, что УДХК является гепатопротектором плейотропного действия. В фармакологии понятие «плейотропности» трактуют как способность препарата влиять на несколько мишеней, запускающих биохимические процессы в организме. Помимо уникального для препаратов УДХК литолитического эффекта и классического для всей группы гепатопротекторов гепатоцитопротективного действия, данная субстанция способна инициировать дивергенцию разных биохимических процессов организма, следствием которых является модуляция ряда важных физиологических процессов, в частности апоптоза и иммунокоррекции. Именно способность оказывать нормализующее действие на апоптоз можно считать основной положительного плейотропного эффекта УДХК [4]. Открытие этого факта породило новое направление в исследовании УДХК как универсального цито- и нейропротектора, проникающего при приеме внутрь через гематоэнцефалический барьер. Так, в эксперименте УДХК существенно улучшает функции и морфологию митохондрий, о чем свидетельствует повышение количества АТФ, снижение уровня фактора некроза опухолей и активности каспазы-8, 9 и 3, оказывает благотворное влияние на функционирование дофаминергических нейронов, улучшая выработку дофамина в полосатом теле, благодаря антиапоптотическому и противовоспалительному действию снижает нейротоксичность. Это может оказаться благоприятным для лечения болезней Паркинсона и Хантингтона и других нейродегенеративных заболеваний [4, 15].

Другим интересным свойством УДХК, изучаемым в аспекте нейродегенеративных заболеваний, является ее способность влиять на образование/преобразование прионов — белков с аномальной трехмерной структурой, относящихся к особому классу инфекционных агентов без нуклеиновых кислот. Используя функции живых клеток, они способны «сворачивать» в аномальные структуры нормально уложенные прионные белки. При этом запускается цепная реакция, ведущая к образованию амилоидов. Заболевания, вызываемые прионами (куру, болезнь Крейтцфельда — Якоба), в настоящее вре-

мя не излечимы, поскольку прионы обладают необычайно высокой стабильностью. Уничтожить их или сдержать рост известными физическими и химическими агентами не удастся. На моделях культур клеток мозга мышей, остро и хронически инфицированных прионами, удалось показать, что в присутствии УДХК существенно снижается преобразование прионных белков в аномальные в культуре прионинфицированных срезов мозжечка. УДХК обеспечивала уменьшение астроцитоза и более длительное выживание прионинфицированных мышей. Таким образом, УДХК может играть благоприятную терапевтическую роль при прионных заболеваниях, действуя как на конверсию прионных белков, так и нейропротективно. УДХК считается перспективным препаратом для лечения прионных заболеваний [6].

Апоптоз лежит в основе многих тяжелых хронических заболеваний, а также в основе старения. Исходя из этого, все неинфекционные заболевания могут быть потенциальными терапевтическими мишенями УДХК. S. Vang и соавт. считают, что «растущее число доклинических и клинических исследований поддерживает потенциальную пользу от этой простой, естественного происхождения желчной кислоты, которая используется в китайской медицине более 3000 лет» [24].

В последние годы при злокачественных новообразованиях печени применяют целевую радиотерапию очагов поражения. Ключевым ограничивающим фактором при этой терапии является низкая толерантность паренхимы печени к радиационному воздействию. Получены данные, демонстрирующие, что профилактический курс лечения до лучевого воздействия, включающий препараты УДХК, защищает печень от лучевого поражения, значительно и достоверно снижая размеры и распространенность фокусной радиационной травмы тканей печени [20]. Это расширяет границы применения гепатопротекции сопровождения УДХК в радиологии.

Высокая востребованность и широта благоприятного терапевтического действия в гепатологии, гастроэнтерологии и других областях медицины обусловила то, что УДХК была одним из первых препаратов, изучаемых с точки зрения наномедицины. Проводится экспериментальное исследование на животных моделях УДХК в виде поликатионных наночастиц, что, возможно, повысит эффективность препарата [7].

Таким образом, в результате 100-летнего изучения и 60-летнего практического применения УДХК спектр ее разностороннего действия уве-

личивается. Плейотропные эффекты являются новым аргументом для расширения клинического применения препаратов на основе УДХК в качестве терапии сопровождения во многих отраслях клинической медицины (см. рисунок).

Заслуживает ли УДХК внимания клиницистов? Возможно, за так называемой плейотропностью действия УДХК скрывается желание исследователей видеть в ней панацею? Как может субстанция обладать такой универсальностью и настолько широким фармакодинамическим спектром? Ответы на данные вопросы может дать принципиально иной взгляд на роль желчных кислот и процесс их энтерогепатической циркуляции в организме человека с позиций

взаимоотношения с микробиомом — метаболически активной микрофлорой кишечника. Микробиом способен образовывать в кишечнике метаболиты желчных кислот с участием эндогенных и экзогенных стероидов. Ряд ученых предлагают рассматривать его и желчные кислоты как единый «эндокринный орган» — «стеролобиом», а метаболиты желчных кислот — как своеобразные гормоны, регулирующие собственный синтез и транспорт, обмен липидов, метаболический баланс, гомеостаз и протекание большого количества важных физиологических процессов в организме [18]. Подобный подход к УДХК способен объяснить многое и заслуживает дальнейшего изучения.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация материала — М. П.; написание текста — А. Н., О. К.; редактирование — М. П.*

## Список литературы

- Журавлева Л. В., Кривоносова Е. М., Лопина Н. А. Применение урсодезоксихолевой кислоты во внутренней медицине // Практикующий лікар. — 2014. — № 4. — С. 25—32.
- Потяженко М. М., Невойт А. В. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой // Здоров'я України. — 2007. — № 18. — С. 69—71.
- Максимова Е. В., Клярская И. Л. Гепатотоксичность у пациентов ревматического профиля: особенности течения, возможности коррекции // Крым. тер. журн. — 2015. — № 1 (24). — С. 58—64.
- Abdelkader N. F., Safar M. M., Salem H. A. ursodeoxycholic acid ameliorates apoptotic cascade in the rotenone model of Parkinson's disease: modulation of mitochondrial perturbations // Mol. Neurobiol. — 2016. — Vol. 53 (2). — P. 79—810.
- Cho T., Kim Y. J., Paik S. S. The efficacy of pharmacological treatment in pediatric non — alcoholic fatty liver disease // Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. — 2012. — Vol. 15 (4). — P. 65—256.
- Cortez L. M., Campeau J., Norman G. et al. Bile acids reduce prion conversion, reduce neuronal loss, and prolong male survival in models of prion disease // J. Virol. — 2015. — Vol. 89 (15). — P. 720—7660.
- De A. K., Sana S., Datta S., Mukherjee A. J. Protective efficacy of ursodeoxycholic acid nanoparticles in animal model of inflammatory bowel disease // Microencapsul. — 2014. — Vol. 31 (8). — P. 370—725.
- Dubreuil M., Ruiz-Gaspà S., Guañabens N. et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells // Liver Int. — 2013. — Vol. 1.
- Efe C., Kahramanoğlu-Aksoy E., Yılmaz B. et al. Pregnancy in primary biliary cirrhosis // Autoimmun. Rev. — 2014. — Vol. 27. — P. S1568—9972 (14)00127-X.
- Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2014. — Vol. 36 (7). — P. 41—632.
- Kanazawa T., Shimazake A., Sato T., Hoshino T. Synthesis of ursodeoxycholic acid and its conjugated bile acid // Proc. Jpn. Acad. — 1954. — Vol. 30. — P. 391—394 // J. Lipid Res. — 1978. — Vol. 19. — P. 723.
- Kelly O. B., Mroz M. S., Ward J. B., Colliva C. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function // J. Physiol. — 2013. — Vol. 591 (9). — P. 180—2307.
- Martínez-Moya P., Romero-Calvo I., Requena P. et al. Dose-dependent antiinflammatory effect of ursodeoxycholic acid in experimental colitis // Intern. Immunopharmacol. — 2013-02-01. — <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/papers/23246254>.
- Moon S. J., Jeong J. H., Jhun Y. I. et al. Ursodeoxycholic Acid ameliorates pain severity and cartilage degeneration in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats // Ymmune Netw. — 2014. — Vol. 14 (1). — P. 45—53.
- Mortiboys H., Furnston R., Bronstad G. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial dysfunction in LRRK2 (G2019S) carriers and in vivo // Neurol. — 2015. — Vol. 85 (10). — P. 520—846.
- Otte C. M., Rothuizen J., Favier R. P. et al. A morphological and immunohistochemical study of the effects of prednisolone or ursodeoxycholic acid on liver histology in feline lymphocytic cholangitis // J. Feline Med Surg. — 2014, 4 Feb.
- Peng S., Huo X., Rezaei D. et al. Hydrophobic bile acids like deoxycholic acid (DCA), which cause oxidative DNA damage and activate NF-κB in Barrett's metaplasia, might contribute to carcinogenesis in Barrett's esophagus // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2014. — pii: ajpgi.00085.2014.
- Ridlon J. M., Bajaj J. S. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics // Acta Pharm. Sin. B. — 2015. — Vol. (2). — P. 99—105.
- Ruutu T., Juvonen E., Remberger M. et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2013. — Vol. 17. — P. S1083—8791. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014. [Epub ahead of print].
- Seidensticker M., Seidensticker R., Damm R. et al. Prospective randomized trial of enoxaparin, pentoxifylline and ursodeoxycholic acid for prevention of radiation-induced liver toxicity // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (11). — P. e112731.
- Simić D., Milojević I., Bogićević D. et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants // SRP ARH Celok. — 2014. — Vol. 142 (3—4). — P. 80—184.
- Thibault M., McMahon J., Faubert G. et al. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 19 (1). — P. 8—42.

23. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V. et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: A case-control study // Clin. Ter. — 2013. — Vol. 164 (3). — P. 70—203.
24. Vang S., Longley K., Steer C. J., Low W. C. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases // Glob. Adv. Health Med. — 2014. — Vol. 3 (3). — P. 58—69.
25. Zhao X., Liu W. et al. Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSL-3 cells through the caspases // Nutrients. — 2015. — Vol. 7 (5). — P. 180—3200.
26. Zhu G. Q., Shi K. Q., Huang S. et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94 (11). — 609 p.

М. М. Потяженко, Г. В. Невоїт, О. Є. Кітура

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

## Плейотропні ефекти урсодезоксихолевої кислоти — додатковий аргумент на користь розширення клінічного застосування

Аргументовано необхідність використання тактики «гепатопротекції супроводу». Наведено дані щодо нових плейотропних ефектів урсодезоксихолевої кислоти. Висвітлено можливості її застосування як універсального гепатопротектору.

**Ключові слова:** плейотропний ефект, урсодезоксихолева кислота, гепатопротектор, лікування.

M. M. Potjagenko, H. V. Nevoit, O. E. Kitura

Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of the Highest State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

## Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid are an additional argument for expansion of its clinical application

The article presents the arguments for the necessity of the use of «hepatoprotection support» strategy. The data presented about the new the pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid, and capabilities of its application as an universal hepatoprotector have been elucidated.

**Key words:** pleiotropic effect, ursodeoxycholic acid, hepatoprotector, treatment.

### Контактна інформація

Потяженко Максим Макарович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів зі шкірними та венеричними хворобами  
36011, м. Полтава, вул. Т. Шевченка, 23. Тел. (532)214-50. E-mail: umsainua@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2017 р.